BEITRÄGE

ZUR

KENNTNIS DER BESTANDTEILE

VON

PODOPHYLLUM PELTATUM.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT ERLANGEN

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

VON

RUDOLF KÜRSTEN

AUS REICHENBACH i./S.

BERLIN 1891.

DRUCK DER NORDDEUTSCHEN BUCHDRUCKEREI UND VERLAGSANSTALT
WILHELM-STRASSE No. 32.

SEINEN LIEBEN ELTERN

IN

VEREHRUNG UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM

VERFASSER.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535709_0067

Über die Bestandteile von Rhizoma Podophylli.

Die nachstehend mitgeteilten Untersuchungen über die chemischen Bestandteile von *Rhizoma Podophylli* knüpfen an die Ergebnisse der Arbeiten von Podwyssotzki[1] an. Das von früheren Autoren über diesen Gegenstand Mitgeteilte kann ich hier übergehen, da die ältere Litteratur schon in früheren Publikationen genügend berücksichtigt ist und aufserdem positive Resultate von bleibendem Werte darin nicht niedergelegt sind.

Podwyssotzki hat sowohl aus *Rhizoma Podophylli*, als auch aus dem Podophyllin folgende Bestandteile zu isolieren vermocht:

1. das Podophyllotoxin, amorph, wirksam,
2. das Pikropodophyllin, krystallinisch, weniger wirksam,
3. die Pikropodophyllinsäure, amorph,
4. die Podophyllinsäure, amorph,
5. das Podophylloquercetin, krystallinisch,
6. ein fettes, grünes Öl,
7. einen in dem grünen Öl sich absetzenden farblosen, krystallinischen Körper.

Die interessanteste Thatsache aus der Arbeit Podwyssotzki's ist unstreitig, dafs aus dem amorphen, sehr stark wirkenden Podophyllotoxin bei Behandlung mit Alkalien ein gut krystallisierbarer, gleichfalls, wenn auch schwacher, wirksamer Körper, das Pikropodophyllin, gewonnen werden konnte. Das Verhältnis aber, in welchem diese beiden wirksamen Körper in chemischer Beziehung zu einander stehen, ist durch Podwyssotzki noch nicht in befriedigender Weise aufgeklärt worden.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. Böhm habe ich es daher unternommen, die Podophyllstoffe von neuem einer eingehenden

[1] Podwyssotzki, Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. 80. Über die wirksamen Bestandteile des Podophyllins. St. Petersburg 81.

Untersuchung zu unterziehen. Da die von Podwyssotzki gewählten Darstellungsmethoden vielfach den Ausgangspunkt meiner eigenen Untersuchungen bildeten, so sei es mir gestattet, zunächst das Wesentliche hierüber aus den Schriften Podwyssotzki's in Kürze zu resümieren.

Das Podophyllotoxin Podwyssotzki's stellt einen amorphen Körper von weifser oder hellgelblicher Farbe und intensiv bitterem Geschmack dar, der in Chloroform und Alkohol leicht löslich ist und beim Reiben sehr stark elektrisch wird. Das Prinzip der Darstellung (die in der zweiten Arbeit etwas von der der ersten Arbeit abweicht) ist folgendes: Grobes Podophyllumpulver oder auch das käufliche Podophyllin wird mit möglichst alkoholfreiem Chloroform ausgezogen und das zur Sirupskonsistenz eingeengte Filtrat allmählich in zwei Volumina reinen absoluten Äthers eingetragen. Die vom ausgeschiedenen Harze abgegossene Flüssigkeit wird hierauf in die zwanzigfache Menge Petroleumäther gegossen, wobei sich das Podophyllotoxin als weifses Pulver abscheidet, während die Fettkörper im Petroleumäther gelöst bleiben. Der entstandene Niederschlag wird dann nach dem Abfiltrieren bei 35° getrocknet, nochmals in Chloroform gelöst und mit Petroleumäther gefällt, um etwa noch anhängende Spuren von Fett zu beseitigen. Als Kriterien der Reinheit giebt Podwyssotzki an, dafs das Podophyllotoxin sich leicht in Chloroform löse, die Chloroformlösung desselben durch Ätherzusatz nicht getrübt werde, ferner, dafs es sich mit Eisenchlorid nicht grün färbe. (Abwesenheit von Podophylloquercetin). Die Substanz schmilzt bei 115 bis 120°, nachdem dieselbe schon bei 95° in einen gummiartigen Zustand übergegangen ist. Der nach dieser Vorschrift erhaltene Körper stellt das jetzt auch im Handel befindliche Podophyllotoxin, dar, welches in der That die am stärksten wirkende Substanz der von Podwyssotzki dargestellten Podophyllbestandteile ist. Einige Elementaranalysen ergaben im Mittel:

C	67,62
H	7,46

In seiner ersten Arbeit erwähnt Podwyssotzki aufserdem, dafs es ihm gelungen sei, das Podophyllotoxin in noch reinerem Zustande, und zwar in krystallinischer Form, zu erhalten, indem er die alkoholische Lösung eines Chloroformextraktes der Wurzel mit Bleioxydhydrat zur Trockne brachte, den gepulverten Rückstand mit Äther erschöpfte und das ätherische Extrakt mit Tierkohle entfärbte. Es entstand dabei eine farblose Lösung, aus welcher sich beim langsamen Verdunsten weifse

Krusten ausschieden, die unter dem Mikroskop deutlich ausgebildete Nadeln erkennen liefsen. Nähere Angaben über die Eigenschaften dieser Krystalle fehlen jedoch; auch ist Podwyssotzki in seiner zweiten Publikation nicht auf diesen Punkt zurückgekommen. Das amorphe Podophyllotoxin hält Podwyssotzki für einen selbständigen Harzkörper, der durch Behandeln mit Alkalien in Pikropodophyllin und Pikropodophyllinsäure zerfällt. Ob die beiden entstehenden Körper in chemischer Verbindung oder als mechanisches Gemisch vorliegen, wagt er auf Grund seiner Untersuchungen nicht zu entscheiden, er macht nur die Bemerkung, dafs man durch Lösen von Pikropodophyllin in Pikropodophyllinsäure auf künstlichem Wege wiederum ein Präparat gewinnen könne, das mit seinem amorphen Podophyllotoxin die gröfste Ähnlichkeit besitze.

Zur Darstellung des Pikropodophyllins behandelt Podwyssotzki Podophyllotoxin entweder mit kaltem Ammoniak, wobei sich beigemengte Pikropodophyllinsäure und die sonstigen Verunreinigungen lösen und das Pikropodophyllin in fast reinem Zustande zurückbleibt, oder er löst zweckmäfsiger den entfetteten Chloroformauszug in wenig 85 proz. Spiritus und dampft die sirupöse Lösung nach Zusatz einer gröfseren Menge frisch gelöschten pulverförmigen Kalkes auf dem Wasserbade zur Trockne ab. Die resultierende gelbe Masse wird fein gepulvert und mit kochend heifsem starken Alkohol wiederholt ausgekocht. Aus dem heifs filtrierten Alkohol scheidet sich beim Erkalten das Pikropodophyllin in schönen Nadeln aus. Der Schmelzpunkt der mehrfach umkrystallisierten Substanz lag bei 195 bis 210° C. Die Analysen ergaben im Mittel:

C	67,71
H	5,31

Das Pikropodophyllin färbt sich mit konzentrierter Schwefelsäure braunrot, welche Farbe sich nach und nach in schmutzig grün verändert.

Die dritte von Podwyssotzki isolierte Substanz ist die von ihm Pikropodophyllinsäure, von früheren Autoren Podophyllinsäure benannte Säure, welche nach ihm die Eigenschaft hat, das Pikropodophyllin in Lösung zu erhalten und gemengt oder chemisch gebunden mit diesem das Podophyllotoxin bilden soll. Er stellt die Säure nach dem Ausscheiden des Pikropodophyllins aus seinem entfetteten Chloroformextrakt dar. Sie tritt in feuchtem Zustande in Gestalt einer froschlaichähnlichen Gallerte auf, in welcher bisweilen lange Nadeln, wahrscheinlich von

Pikropodophyllin, in reicher Menge beobachtet wurden. Beim Trocknen verwandelt sich die Gallerte in ein graues, sandartig anzufühlendes Pulver, welches vollständig unwirksam ist.

Aufser dieser amorphen Substanz erwähnt Podwyssotzky in seiner zweiten Arbeit einen weiteren Körper, die von ihm Podophyllinsäure genannte Substanz. Er gewinnt sie durch Ausfällen des Chloroformextraktes mit absolutem Äther als eine braune, amorphe, harzartige Masse, die in Äther und Petroläther unlöslich ist.

Das krystallinische Podophylloquercetin stellte Podwyssotzki aus dem mit Chloroform ausgezogenen Podophyllin durch Extraktion mit Äther dar. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand mit Bleiacetat behandelt, die entstandene Bleiverbindung mit Schwefelsäure oder Schwefelwasserstoff zersetzt und das freigewordene Podophylloquercetin mit Äther aufgenommen. Aus letzterem scheidet es sich in Form mikroskopischer Krystalle ab, die bei 247 bis 250° schmelzen, höher erhitzt sublimieren und sich in Alkalien leicht mit intensiv gelber Farbe lösen. Als charakteristische Reaktion wird die dunkelgrüne Färbung angegeben, die entsteht, sobald das Podophylloquercetin sowohl in Substanz, als auch in Lösung mit Eisenchlorid in Berührung kommt. Die Elementaranalyse ergab:

C 59,37
H 4,01

Podwyssotzki vermutet daher, dafs der Körper mit dem bereits bekannten Quercetin, mit welchem er in der That in seinem ganzen Verhalten die gröfste Ähnlichkeit zeigt, identisch sei, oder doch in näherer Verwandtschaft stehe.

Bei der Wiederaufnahme der Untersuchung war es nun vor allem notwendig, darüber Sicherheit zu gewinnen, ob das nach Podwyssotzki's Methode dargestellte Podophyllotoxin ein Körper von konstanter, chemischer Zusammensetzung — also ein chemisches Individuum — sei. Die Resultate von drei zu diesem Zwecke genau nach den Angaben Podwyssotzki's ausgeführten Versuchen waren dieser Annahme nicht sehr günstig. Die Schmelzpunkte der auf diese Weise gewonnenen Podophyllotoxinproben schwankten swischen 100 und 125°. Die Analysen ergaben:

I. Subst.: 0,2168 g:

CO_2 0,5004 = 62,94 Proz. C
H_2O 0,1119 = 5,73 „ H

II. Subst.: 0,2190 g:

CO_2 0,4967 = 61,96 Proz. C
H_2O 0,1146 = 5,81 „ H

III. Subst.: 0,2237 g:

CO_2 0,5110 = 62,30 Proz. C
H_2O 0,1131 = 5,61 „ H

Es mufste daher vor allem versucht werden, das Podophyllotoxin bis zur Erzielung konstanter Analysenergebnisse zu reinigen. Zu diesem Zwecke stellte ich mir nach den oben genannten Methoden eine gröfsere Menge desselben dar, und zwar sowohl aus dem käuflichen Podophyllin, als auch aus einer gröfseren Menge Podophyllwurzel, welche dem pharmakologischen Institute von der Firma Parke, Davis & Comp., Detroit, Mich. in Amerika zur Verfügung gestellt worden war. An dieser Stelle sei es gestattet, dieser Firma hierfür den verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mit einem Teile des von mir dargestellten Podophyllotoxins nahm ich nach bekannten Methoden, Fällen mit Bleiessig, mit essigsaurem Blei etc. eine lange Reihe von Versuchen vor, ohne jedoch ein befriedigendes Resultat zu erhalten. Ich versuchte daher, mich auf die Unlöslichkeit des Podophyllotoxins in Petroläther stützend, die fraktionierte Fällung, und zwar auf folgende Weise: 1 Teil amorphes Podophyllotoxin wurde in 10 Teilen Chloroform gelöst und mit jedesmal 60 ccm Petroläther fraktioniert gefällt. Die überstehende Flüssigkeit wurde von den entstandenen, den Boden des Gefäfses in Form öliger Tropfen anhaftenden Niederschlägen, jedesmal nach einiger Zeit abgegossen. Die Niederschläge stellten zerrieben ein gelbgraues Pulver dar und wurden nach den einzelnen Fraktionen gesondert und für die Schmelzpunktbestimmung über Schwefelsäure im Exsiccator getrocknet. Ich lasse nachstehend die Resultate eines solchen Versuches folgen:

1. Fällung Fs. P. 73°.
2. Fällung Fs. P. 170°.
3. Fällung Fs. P. beginnt bei 180° gummiartig zu werden und ist bei 220° vollständig geschmolzen.
4. Fällung Fs. P. 64—70°.
5. Fällung Fs. P. 65—70°.
6. Fällung Fs. P. 65—70°.
7. Fällung, es fielen ölige Tropfen aus, die nach einiger Zeit zu Prismen erstarrten.
8. Fällung, dasselbe Resultat wie bei 7. Die erhaltenen Prismen waren kurz und dick, beinahe in die Würfelform übergehend

und sehr gut ausgebildet. Nach dem Abwaschen mit wenig Äther resultierten sie fast farblos. Der Schmelzpunkt lag bei 104°.

Leider war die Ausbeute vorläufig eine so geringe, dafs ich von einer weiteren Untersuchung Abstand nehmen mufste; indessen sprach der niedrige Schmelzpunkt des schon in fast reinem Zustande befindlichen Körpers dafür, dafs nur ein bisher unbekannter Körper vorliegen konnte. Die von mir später aufgefundene Methode zur Darstellung gröfserer Mengen dieser Substanz, sowie die Ergebnisse der chemischen Untersuchung derselben werde ich weiter unten angeben. An dieser Stelle sei nur noch folgender Beobachtung Erwähnung gethan. Schon bei der Darstellung des amorphen Podophyllotoxins war mir aufgefallen, dafs beim Versetzen des Chloroformextraktes mit absolutem Äther eine unverhältnismäfsig grofse Menge der sogenannten Podophyllinsäure ausfiel. Ich dunstete daher die von den Abscheidungen getrennte Flüssigkeit wieder ein, wiederholte die Fällung mit absolutem Äther und bekam abermals einen starken Niederschlag. Diese Manipulation konnte noch verschiedene Male, stets mit demselben Erfolge, wiederholt werden. Schliefslich blieb nur noch ganz wenig von dem ursprünglich vorhandenen Chloroformextrakte in Lösung; die Hauptmenge war als harzige, klebrige Masse ausgeschieden, die in ihren Eigenschaften der Podophyllinsäure Podwyssotzki entsprach. Ich versuchte daher den einfacheren Weg und behandelte das getrocknete und zerriebene Chloroformextrakt mit absolutem Ather, worin sich dann auch nur wenig löste, ein Beweis dafür, dafs die Behandlung mit Äther, die Podwyssotzki allerdings erst in seiner zweiten Arbeit angiebt, unzweckmäfsig ist, indem hierbei gerade der Hauptbestandteil zum grofsen Teile ausgefällt wird. War meine Annahme richtig, so mufste ich aus dem durch Ather gefällten Harze eine gröfsere Ausbeute von dem krystallinischen Körper gewinnen als aus dem Podophyllotoxin. Da ich damals eine schnellere und ausgiebigere Methode noch nicht kannte, versuchte ich abermals die fraktionierte Fällung, und es gelang mir wirklich, und zwar bedeutend schneller, Krystalle in gröfserer Menge zu erhalten. Ich darf daher mit aller Bestimmtheit behaupten, dafs die Podophyllinsäure Podwyssotzki's zum grofsen Teil aus krystallisierbarer, allerdings stark verunreinigter wirksamer Substanz besteht. Dafs der von mir aus dem Podophyllotoxin und der sogenannten Podophyllinsäure dargestellte Körper in der That die wirksame Substanz ist, haben zur Genüge physiologische Versuche an Tieren und auch zum Teil an Menschen bewiesen. Ich

verweise in diesem Punkte auf die bereits erschienene Abhandlung von Neuberger[1]), welcher im hiesigen Institute Tierversuche mit dem neuen Podophyllotoxin angestellt hatte.

Wenngleich nach obigem die Existenz eines krystallinischen Podophyllotoxins bewiesen war, so war es doch notwendig für die chemische Untersuchung und nähere Charakterisierung, gröfsere Mengen des bewufsten Körpers zu erlangen. Ich hatte daher mein Augenmerk auf die Auffindung einer weniger Zeit raubenden und reichlichere Ausbeute liefernden Methode zu richten.

Es gelang mir folgende Methode festzustellen: Die grob gepulverte Wurzel (beim Pulvern sind Gesicht und Hände sorgfältig vor dem entstehenden Staube zu schützen, da derselbe, wie der Verfasser dieses öfter Gelegenheit hatte, an sich selbst zu beobachten, schmerzhafte Ausschläge verursacht) wird zunächst in einem grofsen Perkolator mit kaltem Petroläther so lange ausgezogen, bis letzterer beim Verdampfen auf dem Uhrglase nur noch ganz geringe Mengen Fett hinterläfst. Hierauf wird das Wurzelpulver an der Luft getrocknet und mit kaltem Chloroform wiederum im Perkolator so lange behandelt, bis das Chloroform nur noch wenig, etwa hellgelb gefärbt, abläuft. Da es nicht möglich ist, mit absolut spiritusfreiem Chloroform zu arbeiten, so darf man das Ausziehen nicht zu lange fortsetzen; es würde dies nur eine stärkere Verunreinung des Extraktes und Verlust an Zeit und Chloroform zur Folge haben. Von den gesammelten Auszügen wird das Chloroform abdestilliert. Den Rückstand bringt man in einer Porzellanschale auf dem nicht zu heifsen Wasserbade zur Trockne. Die Ausbeute an diesem Chloroformextrakte betrug aus 100 kg Wurzel 1 kg 560 g. Die dunkelbraune Masse wird hierauf in Stücke zerschlagen und am besten in einem gröfseren Glaskolben mit käuflichem Benzol auf recht heifsem Wasserbade unter stetigem Bewegen des Kolbens ausgekocht, wobei das Extrakt zuerst schmilzt und sich dann teilweise im Benzol löst. Das Ungelöste läfst man hierauf ca. 2 Minuten absetzen und gieſst die überstehende, etwas trübe Flüssigkeit in bereitstehende grofse Krystallisierschalen, worin dieselbe je nach der Höhe der Benzolschicht 3 bis 8 Tage sich selbst überlassen bleibt. Das im Kolben zurückbleibende Extrakt wird noch mehrmals in gleicher Weise mit Benzol ausgekocht. Ein Abdestillieren des Benzols ist leider un-

[1]) Dr. Neuberger, Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie XXVIII. Bd.

möglich, da man auf diese Weise nie Krystalle, sondern nur eine amorphe braune Masse erhält. Nach 3 bis 8 Tagen ist das Benzol zum grofsen Teil verdunstet und auf den Böden der Schalen findet sich dann eine bräunlich-gelbe Masse, zum gröfsten Teile aus schön ausgebildeten, kurzen, dicken, stark lichtbrechenden Prismen bestehend, welche durch wiederholtes Übergiefsen und Abwaschen mit 50proz. Weingeist von anhängenden Verunreinigungen befreit werden können. Die Verdampfungsrückstände dieser weingeistigen Waschflüssigkeiten werden für spätere wiederholte Benzolauskochung reserviert, die Krystalle sammelt man auf einem Filter, läfst sie etwas abtrocknen, wäscht sie dann mehrmals mit gewöhnlichem Äther und erzielt endlich ihre völlige Reinigung durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus kochendem Benzol und zuletzt aus heifsem 45proz. Weingeist. Aus letzterem Lösungsmittel scheidet sich der Körper schon nach kurzer Zeit in langen, gut ausgebildeten Prismen aus. Die Mutterlauge wird abgegossen und die Prismen an der Luft getrocknet. Die Ausbeute betrug in dem ersten, nach dieser Methode ausgeführten Versuche nahezu 0,2 Proz. der angewendeten Wurzel, ein zweites Mal war sie erheblich geringer.[1]

Der Schmelzpunkt des nach obiger Vorschrift gewonnenen Körpers, für welchen ich als den wirksamen Bestandteil des *Rhizoma Podophylli* den Namen Podophyllotoxin beibehalten habe, liegt bei 93° bis 95°; auf höhere Temperatur erhitzt, bräunt er sich allmählich und verkohlt, ohne zu sublimieren. Er ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, 100 ccm Wasser lösen bei 15° 0,014 g. In heifsem Wasser löst sich etwas mehr, das Gelöste scheidet sich aber beim Erkalten wieder amorph ab. Die Löslichkeit in Äther und kaltem Benzol ist sehr gering; siedendes Benzol löst mehr, beim Erkalten scheidet sich der Körper krystallinisch wieder ab. Leicht löslich ist er in Aceton und starkem Spiritus, etwas schwieriger in Eisessig. Aus letzterem Lösungsmittel scheiden sich aber nur amorphe, lackähnliche Massen ab. Die besten Krystallisationsmittel sind verdünnter Spiritus von 45 Proz. und Benzol. Die Lösungen sind sämtlich farblos und ohne Einwirkung auf Pflanzenfarbstoffe.

[1] Für das zweckmäfsigste Ausgangsmaterial zur Gewinnung des Körpers, auch im grofsen, halte ich *Rhizoma Podophylli*, einesteils der Billigkeit halber, anderenteils deswegen, weil im käuflichen Podophyllin viel braune, harzartige Zersetzungsprodukte vorhanden zu sein scheinen, die sich in Chloroform lösen und welche man bei der Darstellung aus dem Rhizom umgehen kann.

Nach dem Befeuchten einer kleinen Menge der Krystalle mit konzentrierter Schwefelsäure tritt sofort eine kirschrote Färbung ein, die langsam zuerst in Grünblau, später in Violett übergeht.

Konzentrierte Salpetersäure erzeugt sofort Rotfärbung; konzentrierte rauchende Salpetersäure ebenso.

Eisenchlorid ist sowohl auf die feste Substanz als auch auf ihre Lösungen ohne Einfluss.

Brom bewirkt keine Veränderung.

Millon's Reagens ergiebt in der Eisessiglösung des Körpers eine deutliche Rotfärbung.

Zur Bestimmung des Verhaltens im polarisierten Lichte wurde das Podophyllotoxin in spirituöser und in Acetonlösung untersucht. Es erwies sich als stark linksdrehend und zeigte in 200 mm langer Röhre eine 1,4mal so starke Ablenkung nach links als eine Glukoselösung von gleicher Konzentration nach rechts dreht. Die Untersuchung auf Stickstoff ergab negatives Resultat. Beim Zerreiben wird auch das krystallisierte Podophyllotoxin sehr stark elektrisch. Es enthält Krystallwasser, das beim vorsichtigen Erwärmen am besten im Schmiedeberg-Maier'schen Schwefelsäure-Vakuum-Trockenapparat auf 85° vollständig entweicht.

Substanz 0,3005 verloren bei 85° = 0,0224 H_2O = 7,404 Proz. H_2O,
„ 0,2828 „ „ „ = 0,0208 „ = 7,355 „ „
Im Mittel 7,379 Proz. H_2O.

Die Elementaranalysen, die zum Teil mit Kupferoxyd im Sauerstoffstrome, zum Teil mit Bleichromat ausgeführt wurden, ergaben folgende Resultate:

Substanz = 0,3005 g, bei 85° konstant, ergaben 0,6850 g CO_2 und 0,1493 g H_2O.
Substanz = 0,2311 g, bei 85° konstant, ergaben 0,5260 g CO_2 und 0,1129 g H_2O.
Substanz = 0,2566 g, bei 85° konstant, ergaben 0,5820 g CO_2 und 0,1258 g H_2O.

	I.	II.	III.	Im Mittel:
C	62,16	62,07	61,85	62,03
H	5,52	5,43	5,45	5,47
O	32,32	32,50	32,70	32,50

Berechnet für $C_{23}H_{24}O_9 + 2H_2O$:

C	62,16 Proz.
H	5,41 „
O	32,43 „
H_2O	7,50 Proz.

Die Formel des krystallinischen Podophyllotoxins würde demnach $C_{23}H_{24}O_9 + 2H_2O$ entsprechen. Zur Kontrolle der Richtigkeit dieses Ausdrucks versuchte ich, das Molekulargewicht des krystallinischen Podophyllotoxins nach der Raoult'schen, von Beckmann[1] weiter ausgebildeten Methode der Gefrierpunktserniedrigung und Siedepunktserhöhung festzustellen. Die Substanz wurde zuerst nach der ersten Methode in Eisessig untersucht. Die Versuche scheiterten aber daran, dafs die getrockneten und zerriebenen Krystalle beim Einführen des Wägeröhrchens sofort Eisessigdämpfe anzogen und somit das Wägeresultat ein ungenaues wurde. Ich liefs mir daher kleine Glasschiffchen anfertigen, die ich, wie beim Ansetzen einer Analyse gebräuchlich, füllte, wog und dann mit der Substanz direkt einführte; aber auch hier waren die erhaltenen Resultate der verschiedenen Versuche sehr wenig zufriedenstellend, so dafs ich auf weitere Anwendung Verzicht leisten mufste. Allem Anschein nach ist Eisessig kein geeignetes Lösungsmittel für das Podophyllotoxin.

Die zweite Methode der Siedepunktserhöhung ergab befriedigendere Resultate. Ich wählte als Lösungsmittel für das Podophyllotoxin Aceton, welches sich nach Angabe des Herrn Professor Beckmann ganz besonders gut bei Vorversuchen zu den Bestimmungen als geeignet erwiesen hat. Die molekulare Siedepunktserhöhung beträgt für das Aceton 16,7. Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

In 100 ccm enthaltene krystallwasserfreie Substanz	Erhöhung des Siedepunktes in Graden	Gefundenes Molekulargewicht
0,623	0,022	472
1,227	0,044	465
1,728	0,060	480
2,318	0,090	430

Molekulargewicht berechnet nach der Formel:	Gefunden im Mittel:
444	461

Es darf demnach die oben für das Podophyllotoxin aufgestellte Formel $C_{23}H_{24}O_9 + 2H_2O$ wohl als richtig angenommen werden. Zur weiteren Charakterisierung des Podophyllotoxins wurde die Zahl der

[1] Beckmann, Über die Methode der Molekulargewichtsbestimmung durch Gefrierpunktserniedrigung. Zeitschr. f. physikal. Chemie II. 9/10. Beckmann, Studien zur Praxis der Bestimmung des Molekulargewichtes aus Dampfdruckerniedrigungen. Zeitschr. f. physikal. Chemie IV, V 1889.

darin enthaltenen Methoxylgruppen nach der Zeisel'schen Methode durch Erhitzen der Substanz mit rauchender Jodwasserstoffsäure, Auffangen des entstandenen Jodmethyls in Silberlösung und Wägen des erhaltenen Jodsilbers festgestellt.

100 Teile AgJ entsprechen 13,20666 — OCH_3.
Substanz (krystallwasserfrei) = 0,4642.

Gefundene Menge AgJ	Gefundene Menge Methoxyl	Proz. Methoxyl	Berechnet für 3 Gruppen in Proz.
0,7442	0,09828	21,171	20,967

Mit Berücksichtigung dieser Bestimmung ist die Formel des Podophyllotoxins auf $C_{20}H_{15}O_6(OCH_3)_3 + 2H_2O$ festzusetzen.

Hydroxylgruppen scheint der Körper nicht zu enthalten, da die Versuche, durch Kochen mit entwässertem essigsauren Natron und Essigsäureanhydrid die Acetylverbindung und durch Behandeln mit Natronlauge und Benzoylchlorid die Benzoylverbindung darzustellen, nur ein negatives Resultat ergaben. Ebenso war die Behandlung des Körpers, sowohl in verdünntem Spiritus gelöst, als auch in Wasser suspendiert, mit Natriumamalgam erfolglos.

Ferner konnten weder durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid, noch durch Einwirkung von Brom krystallinische Reaktionsprodukte erhalten werden.

In rauchender Salpetersäure löst sich das Podophyllotoxin unter starker Erwärmung mit rotbrauner Farbe. Die Reaktionsflüssigkeit mit Wasser verdünnt, ergab einen gelben, amorphen Niederschlag, welcher gewaschen und getrocknet auf Platinblech erhitzt, unter plötzlicher Ausstofsung dicker, gelber Dämpfe verpuffte.

Durch Erhitzen mit Zinkstaub resp. mit Zinkstaub und Kalk konnten nur minimale Mengen in eine gelbe Flüssigkeit eingebetteter Krystalle erhalten werden, welche sich in Alkohol und Äther mit intensiv blauer Fluorescenz auflösten, zu einer genaueren Untersuchung aber unzureichend waren. Bemerkenswert erscheint mir aufserdem, dafs im Beginne des Erhitzens mit Zinnstaub sich weifse Dämpfe von stark stechendem Geruche nach Akroleïn, später aber ein unverkennbarer Geruch nach Phenol entwickelten.

Oxydation mit hypermangansaurem Kali in alkalischer Lösung.

Zunächst versuchte ich die Oxydation des Podophyllotoxins, indem ich Permanganatlösung (2 proz.) einer Mischung von 200 ccm Wasser,

2,0 Kali und 5,0 Podophyllotoxin bei der Temperatur des kochenden Wasserbades so lange in kleinen Portionen hinzufügte, bis die rote Farbe der Flüssigkeit einige Zeit bestehen blieb. Nach dem Abfiltrieren des Manganniederschlags und Ansäuren des Filtrats mit Schwefelsäure wurde mit Äther ausgeschüttelt. Letzterer nahm sofort eine prachtvolle blaue Fluroescenz an und nach dem Abdestillieren blieben lange Nadeln eines neuen Körpers zurück. Derselbe löste sich in warmem, verdünntem Spiritus und krystallisierte daraus, sowie aus Äther, in langen zu Sternen vereinigten Nadeln. Die intensive Fluorescenz, welche der ätherische Auszug des Oxydationsgemisches ursprünglich gezeigt hatte, verschwand schon nach zwei- bis dreimaligem Umkrystallisieren vollständig und konnte daher nur von sehr kleinen Mengen bei der Oxydation entstandener Nebenprodukte herrühren. Auch das schliefslich durch Umkrystallisieren völlig farblos erhaltene Oxydationsprodukt erwies sich noch als ein Gemisch zweier Körper. Es gelang mir, dieselben zu trennen, indem ich das Gemisch mit einer warmen, sehr verdünnten Lösung von kohlensaurem Natron behandelte. Die langen Nadeln waren darin löslich, während der nur in minimalen Mengen vorliegende, in kurzen Prismen krystallisierende Körper als unlöslich zurückblieb. Aus der alkalischen Lösung wurde durch Zusatz von HCl oder H_2SO_4 das nunmehr einheitliche Hauptprodukt der Oxydation wieder unverändert ausgeschieden, aus 50 proz. Spiritus wiederholt umkrystallisiert und getrocknet. Die bei 204 bis 206° schmelzende Substanz erwies sich als wenig sublimierbar und zeichnete sich besonders durch die prachtvolle, blauviolette Färbung aus, welche beim Zusammenbringen einer geringen Menge mit konzentrierter Schwefelsäure entstand. Die Ausbeute von 0,0954 g dieses Stoffes war kaum zu einer Analyse ausreichend. Es wurde indessen doch die Abwesenheit von Krystallwasser konstatiert.

> Die Verbrennung von 0,0954 Substanz ergab $CO_2 = 0{,}2048 =$ 58,54 Proz. C. $H_2O = 0{,}0555 = 6{,}45$ Proz. H, woraus allenfalls die Formel $C_{22}H_{29}O_{10}$ (verlangt C = 58,63 Proz.; H = 6,34 Proz.) berechnet werden könnte.

Neben den angeführten Produkten konnte die Entwickelung von Kohlensäure nachgewiesen werden, abgesehen von geringen Resten unveränderten Ausgangsmaterials und etwas brauner amorpher Masse. Aus alledem konnte der Schlufs gezogen werden, dafs die Oxydation zu energisch gewesen war, um gröfsere Mengen einer einheitlichen Substanz zu gewinnen.

Ich änderte daher in einem zweiten Versuche mit 20 g Podophyllotoxin die Versuchsbedingungen in folgender Weise ab: 1 Teil Podophyllotoxin wurde mit Wasser fein angerieben und in eine Lösung von $^1/_2$ Teil Kalihydrat in Wasser eingetragen, hierauf in der Kälte durch allmähliches Zusetzen von Permanganatlösung (2 proz.) oxydiert. Es wurde bis zur Beendigung der Oxydation ungefähr 1 Teil übermangansaures Kali verbraucht. Nach dem Abfiltrieren und Ansäuern des resultierenden gelben Filtrats wurde wie oben mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther nahm auch hier eine prachtvolle blaue Fluorescenz an und löste eine Substanz, die schon beim Abdestillieren des Äthers im Kolben in schönen, langen farblosen Nadeln krystallisierte. Da dieser Körper nicht ganz leicht in Äther und fast gar nicht in kaltem Wasser löslich war, so schied sich nach einigem Stehen aus der mit Äther behandelten Flüssigkeit eine noch gröfsere Menge Substanz aus, die leicht durch einfaches Abfiltrieren gewonnen werden konnte. Nachdem sich aus dem zur Ausschüttelung benutzten Äther der krystallinische Körper fast vollständig ausgeschieden hatte, wurde der letzte Rest Äther verdampft und der Rückstand mit ammoniakhaltigem Wasser ausgezogen. Die ammoniakalische Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert und wiederum mit Äther ausgeschüttelt; derselbe färbte sich dabei sehr schön rot und zeigte im auffallenden Lichte abermals starke blaue Fluorescenz, leider liefs sich aber kein krystallinischer Körper mehr daraus isolieren, es hinterblieben vielmehr beim Verdunsten nur geringe Mengen einer bräunlich-grünen, amorphen Substanz.

Aus der mit Äther ausgeschüttelten, von ausgeschiedenen Krystallen befreiten, schwefelsäurehaltigen Urflüssigkeit setzte sich nach einiger Zeit ein krystallinischer Körper von gelber Farbe ab. Derselbe wurde von der Flüssigkeit abfiltriert und nach dem Waschen mit kaltem Wasser getrocknet.

Es hatten sich somit diesmal bei der Oxydation in der Kälte, abgesehen von geringen Mengen Kohlensäure und braunen, amorphen Substanzen in der Hauptsache zwei Körper gebildet. Das in gröfserer Menge erhaltene Produkt, das ich Podophyllsäure nenne, ist in Spiritus leicht, schwerer in warmem Wasser und Äther, noch schwerer in kaltem Wasser löslich und krystallisiert aus Äther sowie aus einem Gemenge von Benzol und Spiritus in Form langer, gut ausgebildeter farbloser Nadeln. Der Schmelzpunkt liegt bei 158 bis 160°. Die

wässerige Lösung rötet blaues Lackmuspapier. Aus den mit Hilfe von Alkalien hergestellten Lösungen wird Podophyllsäure durch Säuren unverändert wieder abgeschieden. Sie ist ohne Wirkung auf den Tierkörper.

Konzentrierte Schwefelsäure bewirkt eine dunkelrote, allmählich in Grün übergehende Färbung. Die mit Kalihydrat genau neutralisierte wässerige Lösung ergab mit:

Goldchlorid keine Fällung,
essigsaurem Kupfer bläulichen Niederschlag,
Chlorbaryum keine Fällung,
Chlorcalcium keine Fällung,
Quecksilberchlorid nach einiger Zeit schwache Trübung,
Silbernitrat weifsen, in viel Wasser löslichen Niederschlag.

Krystallwasser enthielt die Substanz nicht. Die Analysen der auf oben angegebene Weise erhaltenen Substanz ergaben zunächst folgende, wenig übereinstimmende Resultate:

0,2020 Substanz, bei 100° konstant, ergaben:
CO_2 0,4422 = 59,67 Proz. C.
H_2O 0,0985 = 5,42 „ H.

0,2176 Substanz, bei 100° konstant, ergaben:
CO_2 0,4855 = 60,84 Proz. C.
H_2O 0,1056 = 5,39 „ H.

Eine spätere, mit nochmals wiederholt umkrystallisierter Substanz ausgeführte Analyse ergab:

0,2380 Substanz, bei 100° konstant, ergaben:
CO_2 0,5345 = 61,20 Proz. C.
H_2O 0,1103 = 5,23 „ H.

Da auf Grund dieser analytischen Daten die Aufstellung einer Formel für die Podophyllsäure nicht gut thunlich war, so versuchte ich bei dem Mangel gröfserer Mengen von Substanz die Darstellung eines Salzes, in der Hoffnung, durch die Analyse desselben den gewünschten Aufschlufs zu erhalten. Es gelang mir in der That, auf folgende Weise ein gut krystallisiertes Kupfersalz darzustellen:

Ich suspendierte die Säure in wenig Wasser, neutralisierte genau mit Kalihydrat und setzte zu der neutralen Lösung so viel Wasser zu, bis eine herausgenommene Reagenzglasprobe auf Zusatz von essigsaurem Kupfer eben keine Fällung mehr gab. (Das Kupfersalz der Säure ist in viel Wasser löslich.) Darauf versetzte ich die Lösung mit essigsaurem

Kupfer im Überschufs und liefs die entstandene blaue Flüssigkeit in der Kälte im Vakuum über Schwefelsäure eindunsten. Schon nach kurzer Zeit schieden sich sehr gut ausgebildete Krystalle aus, die nach einiger Zeit abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet wurden.

Das Salz krystallisiert in schönen Prismen von hellgrüner Farbe. Es ist in Spiritus leicht, schwerer in Wasser löslich. Mit heifsem Wasser in Berührung gebracht, zersetzt es sich unter Schwarzfärbung; aus diesem Grunde ist auch ein Umkrystallisieren aus Wasser nicht möglich. Beim Erhitzen im trockenen Zustande färbt es sich bei 168 bis 170° dunkel und schmilzt unter Zersetzung.

Die mit dem Salze im Schiffchen ausgeführte Verbrennung lieferte folgende Zahlen:

Substanz: 0,2217, bei 100° konstant, ergaben:

CO_2	0,4432	54,515 Proz. C
H_2O	0,1028	5,151 „ H

Zur Feststellung des Kupfergehaltes wurde das Salz vorsichtig unter Zusatz von Quecksilberoxyd im Tiegel verbrannt, wobei ein deutlicher, unverkennbarer Geruch nach Cumarin auftrat, und das zurückbleibende Kupferoxyd in Rechnung gezogen.

0,2217 Substanz bei 100° konstant lieferten 0,0198 CuO = 8,93 Proz. CuO = 7,122 Proz. Cu.
0,2114 Substanz bei 100° konstant lieferten 0,0187 CuO = 8,89 Proz. CuO = 7,09 Proz. Cu.
Im Mittel = 8,91 Proz. CuO = 7,10 Proz. Cu.

Daraus berechnet sich das Molekulargewicht für die Säure = 405,5 Die aus dem oben angegebenen C- und H-Gehalt, sowie aus den Kupferbestimmungen erhaltenen Resultate lassen sich auf folgende Molekularformel des Kupfersalzes berechnen:

$$\underbrace{(C_{20}H_{23}O_9)_2Cu}_{877,2}$$

Verlangt:		Gefunden:
C	54,74	54,52 Proz.
H	5,24	5,15 „
O	32,81	33,23 „
Cu	7,43	7,10 „

Die Formel der freien Säure würde demnach $C_{20}H_{24}O_9$ sein (Molekulargewicht 408, gefunden 405,5) und liefse sich dieselbe auch durch die Annahme mit den bei der letzten Analyse der freien Säure

gefundenen Zahlen in Einklang bringen, dafs hier vielleicht ein Anhydrid der Säure vorgelegen hat.

$C_{20}H_{24}O_9 - H_2O$ würde verlangen:		Gefunden:	
C	61,54	C	61,20
H	5,64	H	5,23
O	32,82	O	33,57

Da die Formel $C_{20}H_{24}O_9$ gegenüber dem Kohlenstoffgehalt des ursprünglichen Körpers ein Minus von 3 Kohlenstoffatomen aufweist, so könnte wohl der Oxydationsvorgang nach folgender Formel vor sich gegangen sein:

$$C_{23}H_{24}O_9 + O_6 = C_{23}H_{24}O_{15} = C_{20}H_{24}O_9 + 3CO_2,$$

zumal da auch die Bildung von Kohlensäure bei der Oxydation selbst direkt beobachtet wurde.

Der beim Stehen der mit Äther ausgeschüttelten Flüssigkeit freiwillig aus derselben abgeschiedene gelbe Körper lag leider in sehr geringer Menge vor, und war daher ein Umkrystallisieren sowohl, als auch das Anfertigen von Analysen unmöglich. Er stellt sehr kleine, mikroskopische Prismen von hellgelber Farbe dar, deren Schmelzpunkt bei 190° liegt. In Wasser ist er fast unlöslich, leichter in Spiritus. Er hat den Charakter einer Säure, löst sich in Alkalien und wird durch Säuren wieder ausgeschieden. Die Lösung in Alkalien zeigt prachtvoll blaue Fluorescenz. Die Versuche, irgendwelche Identitätsreaktion für den Körper zu finden, schlugen fehl, auch gelang es mir nicht, wie ich anfangs vermutete, die Identität mit der Kunz'schen Chrysatropasäure oder dem Skopoletin, mit dem es im allgemeinen die gröfste Ähnlichkeit hat, nachzuweisen, möglicherweise nur infolge der äufserst geringen Mengen, die mir zur Reinigung zu Gebote standen.

Wenn nun auch obige Reduktions- und Oxydationsversuche leider nicht zu bekannten Körpern geführt haben und auch in keiner Weise positiven Aufschlufs über die Konstitution des Podophyllotoxins gegeben haben, so glaube ich doch, einesteils aus dem Auftreten eines deutlichen, intensiven Cumaringeruches beim Verbrennen des Kupfersalzes der Podophyllsäure und der Ähnlichkeit des gelben Oxydationsproduktes mit den Körpern der Äskuletinreihe, anderenteils aus dem Auftreten stark fluorescierender Körper und aus der Entstehung von intensiv nach Akroleïn und Phenol riechenden Dämpfen bei der Reduktion mit Zinkstaub auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines Zimmtsäurekernes im Podophyllotoxin schliefsen zu dürfen.

Es war nun weiter meine Aufgabe, das Verhältnis des Podophyllotoxins zum Pikropodophyllin aufzuklären. Wie schon in der Einleitung bemerkt worden ist, glaubte Podwyssotzki in ersterem zwei Körper vor sich zu haben, das krystallinische Pikropodophyllin und die amorphe Pikropodophyllinsäure. Da mir nun der wirksame Bestandteil in krystallinischer Form vorlag, so mufste die weitere Untersuchung des Podophyllotoxins auch Aufschlufs über das Pikropodophyllin und seine Entstehung geben. Um zunächst die Angaben Podwyssotzki's über das Pikropodophyllin zu kontrollieren, stellte ich mir nach dem in der Einleitung angegebenen Kalkverfahren eine gröfsere Menge krystallinischen Pikropodophyllins dar, wobei ich die Beobachtung machte, dafs nicht aus allen Sorten Podophyllin Pikropodophyllin gewonnen werden konnte. Aus einer von einer hiesigen Firma bezogenen Sorte, die sehr schön gelb aussah, gelang es mir nicht, die geringste Menge Pikropodophyllin darzustellen. In den Preislisten der Drogenhäuser ist häufig Podophyllin in Ammoniak klar löslich, als besonders teures, gereinigtes Podophyllin angeführt. Da nun aber sowohl das Pikropodophyllin als auch das Podophyllotoxin in Ammoniak ziemlich schwer löslich sind, so ist es wohl nicht ganz undenkbar, dafs das Fehlen des Pikropodophyllins in gewissen Handelssorten des Podophyllins in dem angewandten Reinigungsverfahren seinen Grund hat.

Die zur Prüfung des Podophyllins auf den Gehalt an amorphem Podophyllotoxin in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten in Vorschlag gebrachten Methoden sind nach Auffindung des krystallinischen Podophyllotoxins wohl überflüssig geworden; da das wirksame Podophyllotoxin, wie ich weiter unten zeigen werde, in einem sehr einfachen Verhältnis zum Pikropodophyllin steht, so dürfte es sich empfehlen, zur Wertbestimmung des Podophyllins einfach aus demselben das leicht rein darzustellende Pikropodophyllin zu isolieren. Ein ganz geringer Kalkgehalt, der bisweilen dem Pikropodophyllin anhaftet und sehr schwer zu entfernen ist, dürfte wohl für vorliegende Zwecke aufser Acht gelassen werden können.

Ich konnte an dem von mir dargestellten Pikropodophyllin fast alle von Podwyssotzki angegebenen Eigenschaften wiederfinden, nur gelang es mir durch häufiges Umkrystallisieren den Schmelzpunkt nach und nach bis auf 227° zu erhöhen (Podwyssotzki's erste Arbeit 195 bis 200°. Zweite Arbeit 200 bis 210°), bei welcher Temperatur er konstant blieb. Auch entstand beim Zusammenbringen mit konzentrierter

Schwefelsäure nicht eine rotbraune, sondern eine fast rein rote Färbung, die allmählich, namentlich an den Rändern, einen grünlichen Schimmer annahm. Die Substanz enthielt, ebenso wie die Podwyssotzki'sche, kein Krystallwasser. Das Resultat der Analysen war indessen ein wesentlich anderes. Es wurden gefunden bei der Verbrennung im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd:

I. Substanz: 0,3100 g ergaben $CO_2 = 0{,}7046$ g und $H_2O = 0{,}1490$ g.
II. Substanz: 0,2603 g ergaben $CO_2 = 0{,}5911$ g und $H_2O = 0{,}1266$ g.
III. Substanz: 0,2692 g ergaben $CO_2 = 0{,}6109$ g und $H_2O = 0{,}1291$ g.

	I.	II.	III.		Im Mittel gefunden:		Podwyssotzki:	
C	61,98	61,89	61,85	Proz.	C	61,90 Proz.	C	67,71 Proz.
H	5,34	5,40	5,32	„	H	5,35 „	H	5,88 „
O	32,68	32,71	32,83	„	O	32,75 „	O	26,41 „

Diese Werte entsprechen genau der Formel des Podophyllotoxins, $C_{23}H_{24}O_9$, welche verlangt: C = 62,16 H = 5,30.

Es lag infolge dieses Resultates die Vermutung nahe, dafs auch beim Behandeln des krystallisierten Podophyllotoxins mit Alkalien das Pikropodophyllin entsteht, und ich erhielt es in der That aus diesem ebenso, wie nach der Podwyssotzki'schen Kalkbehandlung des Chloroformextraktes. Krystallisiertes Podophyllotoxin wurde in heifsem Alkohol gelöst, hierzu wenig starke, wässerige Ammoniaklösung gesetzt und das Gemisch einige Zeit auf dem Wasserbade dem Sieden überlassen. Beim Erkalten erstarrte der ganze Inhalt der Kochflasche krystallinisch. Die gut ausgebildeten nadelförmigen Krystalle wurden abfiltriert, mit wenig Alkohol gewaschen und aus starkem Alkohol umkrystallisiert. Spätere Versuche haben gezeigt, dafs letzteres bei Verwendung chemisch reinen Podophyllotoxins überflüssig ist, da der Schmelzpunkt der erhaltenen Substanz sich durch häufigeres Umkrystallisieren nicht mehr ändert. Derselbe lag bei 227°. Im übrigen waren die Krystalle von intensiv bitterem Geschmack und zeigten alle Eigenschaften des Pikropodophyllins. Nach dem Befeuchten mit konzentrierter Schwefelsäure entstand zuerst rote, später ins Grüne übergehende Färbung. Auch die folgenden Analysen bestätigen die Annahme, dafs in der That nichts anderes als Pikropodophyllin vorlag:

I. Substanz: 0,3110 g ergaben $CO_2 = 0{,}7072$ g und $H_2O = 0{,}1558$ g.
II. Substanz: 0,2889 g ergaben $CO_2 = 0{,}6561$ g und $H_2O = 0{,}1407$ g.
III. Substanz: 0,2535 g ergaben $CO_2 = 0{,}5758$ g und $H_2O = 0{,}1257$ g.

	I.	II.	III.		Im Mittel:	
C	62,01	61,93	61,94	Proz.	C 61,96	Proz.
H	5,53	5,41	5,50	„	H 5,48	„
O	32,46	32,66	32,56	„	O 32,56	„

Was die Ausbeute betrifft, so gelingt es mittels der oben beschriebenen Ammoniakmethode, das Podophyllotoxin fast quantitativ in Pikropodophyllin überzuführen.

Es war somit zunächst der sichere Nachweis erbracht, dafs Podophyllotoxin und Pikropodophyllin Körper von gleicher prozentischer Zusammensetzung sind und dafs sich ersteres leicht in letzteres verwandeln läfst. Durch die grofse Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften der beiden Körper war die Annahme ausgeschlossen, dafs sie identisch sind. Sie konnten aber möglicherweise in dem Verhältnisse von Polymeren zu einander stehen, und es war daher womöglich das Molekulargewicht auch des Pikropodophyllins zu ermitteln.

Ich benutzte zu diesem Zwecke wiederum das Raoult-Beckmann'sche Verfahren der Siedepunkterhöhung mit gutem Erfolge. Die Methode der Bestimmung durch Gefrierpunktserniedrigung liefs mich auch hier infolge der schweren Löslichkeit des Pikropodophyllins in Eisessig im Stiche. Als Lösungsmittel wurde Aceton benutzt. Das Ergebnis war folgendes:

In 100 Teilen Aceton Substanz:	Erhöhung des Siedepunktes	Daraus berechnetes Molekulargewicht:	Barometer:
0,5660	0,0200	472,6	758
1,1141	0,0425	437,7	
1,8	0,0650	462,4	
2,3129	0,0900	429,1	

Im Mittel berechnetes Molekulargewicht: 450,45.

$C_{23}H_{24}O_9 = 444$.

Es sind sonach Podophyllotoxin und Pikropodophyllin unzweifelhaft als isomere Körper anzusehen, und die Entstehung des letzteren aus dem ersteren wird auf intramolekulare Umlagerungen zurückzuführen sein, in welche aber erst dann ein befriedigender Einblick zu gewinnen sein wird, wenn die Konstitution eines der beiden Körper aufgeklärt ist. Ich mufs mich daher zunächst darauf beschränken, die Unterschiede in dem physikalischen und chemischen Verhalten der beiden Körper hervorzuheben.

1. Schmelzpunkt des Podophyllotoxins 95°, Schmelzpunkt des Pikropodophyllins 227°.

2. Optisches Verhalten: Podophyllotoxin ist stark linksdrehend, Pikropodophyllin optisch inaktiv.
3. Löslichkeit: Pikropodophyllin ist in allen Lösungsmitteln schwieriger löslich als Podophyllotoxin.
4. Das Podophyllotoxin giebt die Millon'sche Reaktion, Pikropodophyllin nicht.[1]

Bei der Oxydation und Reduktion des Pikropodophyllins entstanden dieselben Körper wie aus dem Podophyllotoxin.

Nach den mitgeteilten Untersuchungen kann es nicht mehr zweifelhaft sein, dafs die Ansicht Podwyssotzki's über die Entstehungsweise des Pikropodophyllins durch Spaltung des Podophyllotoxins in jenes und Pikropodophyllinsäure eine irrige ist.

Es war mir nun darum zu thun, die Pikropodophyllinsäure, die sich noch in den von dem krystallinischen Podophyllotoxin befreiten Rückständen des Chloroformextraktes vorfinden mufste, ebenfalls, und wenn möglich in krystallinischem Zustande, zu isolieren. Zu dem Zwecke wurden die Rückstände in verdünntem Spiritus gelöst und mit in verdünntem Spiritus gelöstem Barythydrat im Überschufs versetzt. Der entstandene, in Spiritus schwer lösliche Niederschlag wurde auf einem Filter mit Alkohol gewaschen und dann mit Wasser ausgezogen, der wässerige Auszug hierauf mit Schwefelsäure zersetzt und der abfiltrierte schwefelsaure Baryt mit starkem Alkohol ausgekocht. Da die Säure in kaltem Wasser schwer löslich ist, mufste dieselbe zum grofsen Teil mit dem schwefelsauren Baryt niederfallen und durch den Alkohol auf-

---

[1] Nickel giebt an, dafs bei allen aromatischen Verbindungen, die an einen Benzol- oder Naphtalinkern eine Hydroxylgruppe oder die von ihr abgeleitete Methoxylgruppe gebunden enthalten, auch wenn neben der Hydroxylgruppe eine Aldehydgruppe oder Karboxylgruppe oder eine Seitenkette in den Benzolkern tritt, auch selbst, wenn in der Seitenkette Hydroxyl- oder Amidogruppen vorhanden sind, mit Millon's Reagens eine charakteristische Rotfärbung eintritt. Ist jedoch dem Benzolkern eine Nitrogruppe oder noch eine zweite Hydroxylgruppe angelagert, so erzeugt das Reagens keine Rotfärbung mehr. Da nun sowohl in dem Podophyllotoxin, als auch in dem Pikropodophyllin aller Wahrscheinlichkeit nach keine Hydroxylgruppen existieren, so ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dafs der Übergang des Podophyllotoxins in das Pikropodophyllin auf der Umlagerung einer oder mehrerer der vorhandenen Methoxylgruppen beruht.

E. Nickel. Über die Farbenreaktionen der Kohlenstoffverbindungen.

genommen werden. Nachdem das Filtrat bei gelinder Wärme zur Trockne gebracht war, wurde der Rückstand wiederholt in wenig verdünntem Ammoniak gelöst und durch Essigsäure wieder ausgeschieden. Es resultierte, nach öfterem Wiederholen dieser Manipulation, eine in kaltem Wasser schwer, in heifsem viel leichter, in Alkohol sehr leicht lösliche Gallerte, die nach dem Verreiben, Auswaschen mit wenig Wasser und Abfiltrieren beim Eintrocknen in unreinem Zustande zu gummiähnlichen Körnchen, in reinem Zustande dagegen vollständig in feine, zarte Nadeln überging. Dieselben sind in Chloroform und Äther löslich und zeigen in ihrem ganzen sonstigen Verhalten die gröfste Ähnlichkeit mit der von Podwyssotzki isolierten Pikropodophyllinsäure, von welcher er glaubte, dafs dieselbe nicht krystallinisch darzustellen sei. Leider fehlt in seiner Arbeit die Angabe des Schmelzpunktes der froschlaichähnlichen Gallerte. Die nach Möglichkeit gereinigte krystallisierte Säure schmolz bei 156 bis 158°. Beim Befeuchten derselben mit konzentrierter Schwefelsäure entstand Rotfärbung, beim Behandeln mit gewöhnlicher warmer Kalilauge verwandelte sie sich in eine braune, amorphe Masse. Die erzielte Ausbeute war eine so geringe, dafs die Ausführung von Elementaranalysen nicht möglich war.

Es liegt aber die Vermutung nahe, dafs die Pikropodophyllinsäure identisch mit der durch Oxydation aus Podophyllotoxin erhaltenen Säure der Formel $C_{20}H_{24}O_9$ ist, deren Schmelzpunkt bei 158 bis 160° liegt. Letztere giebt mit konzentrierter Schwefelsäure dieselbe Rotfärbung, und ich konnte auch bei ihr bisweilen die Bildung von Gallerten beobachten.

Aufser dieser Säure und geringen Mengen Pikropodophyllin konnte ich keinen charakteristischen Körper mehr aus den Rückständen isolieren, zuletzt blieb eine dunkelbraune, amorphe, harzartige Masse, die in Alkalien unlöslich war, zurück.

Der zweite von Podwyssotzki krystallinisch dargestellte Körper ist die von ihm Podophylloquercetin benannte Substanz, deren von demselben Autor angegebene Darstellung bereits oben angegeben worden ist. Auf Grund einer Analyse und des sonstigen Verhaltens vermutet Podwyssotzki, dafs diese Substanz identisch mit dem von Rigaud[1] zuerst aus dem Glykosid Quercitrin dargestellten Quercetin sei.

Ich stellte nun zunächst eine geringe Menge Podophylloquercetin nach der von Podwyssotzki angegebenen Methode dar, machte dabei

[1] Rigaud. Annalen d. Chem. u. Pharm. 90, 283.

aber die Erfahrung, dafs das zeitraubende, mit viel Materialverlust, sowie mit der Gefahr der Zersetzung verbundene Bleiverfahren zweckmäfsig zu umgehen ist. Ich änderte daher das Verfahren wie folgt ab, wobei ich zugleich bemerke, dafs ich mich selbstverständlich von der Identität der auf beide Weisen dargestellten Präparate durch Analyse etc. überzeugte. Die grobgepulverte, zur Darstellung von Podophyllotoxin bereits mit Petroläther und Chloroform erschöpfte Wurzel wird mit kaltem Äther so lange extrahiert, bis derselbe nur noch wenig gefärbt erscheint. Nach dem Filtrieren wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende grau- bis braungelbe, undurchsichtige Extrakt einige Tage an einem kühlen Orte bei Seite gestellt, wobei ein Teil desselben in krystallinische Form übergeht. Die Gesamtmenge wird hierauf mit kaltem Eisessig aufgeschwemmt und filtriert. Die Krystalle sind in Eisessig schwer löslich, während die beigemengten Extraktmassen und Unreinheiten sich leicht lösen. Die auf dem Filter zurückgebliebenen Krystalle werden noch einige Male mit kaltem Eisessig angerührt, abermals filtriert und dann so lange mit kaltem Eisessig gewaschen, bis derselbe hellgelb gefärbt abläuft. Die nunmehr rein hellgelb aussehende Substanz wird einige Male aus heifsem verdünnten Spiritus und zuletzt aus heifsem Eisessig umkrystallisiert. Zur Reindarstellung des Podophylloquercetins ist ein sehr häufiges Umkrystallisieren, am besten im Kohlensäurestrom, notwendig. Auch bei der reinsten Substanz bilden sich beim Auskrystallisieren an der Luft braune Ränder, und färbt sich die Mutterlauge dunkel.

Der so erhaltene reine Körper wurde zunächst nach dem Abpressen zwischen Fliefspapier bei Zimmertemperatur, später im Exsiccator über Calciumoxyd von anhängendem Eisessig befreit. Er stellt, je nach der Konzentration der Lösung, aus der sich die Krystalle ausscheiden, kleine, schön hellgelbe Nadeln oder lange S-förmig gekrümmte in einander verschlungene Krystalle dar, die das Licht stark brechen. Der Schmelzpunkt liegt bei 275 bis 277°. Der Schmelzpunkt sowohl der aus Eisessig, als auch der nur aus verdünntem Spiritus umkrystallisierten Substanz lag bei 275 bis 277° (247 bis 250° Podwyssotzki). Später stellte ich zum Vergleiche (siehe weiter unten) Podophylloquercetin nur mit Hilfe von Spiritus mit Vermeidung jedweder Säure oder sonstiger stark einwirkender Substanz dar, aber auch hier erhielt ich wiederum genau denselben Schmelzpunkt. Die Angaben Podwyssotzki's betreffend die Grünfärbung mit Eisenchlorid,

Sublimation nach dem Erhitzen über den Schmelzpunkt sowie Löslichkeit in Alkalien fand ich vollauf bestätigt. Mit konzentrierter Schwefelsäure befeuchtet, färbt sich das Podophylloquercetin orangerot, mit konzentrierter Salpetersäure dunkelrot bis braun, mit rauchender Salpetersäure ebenso.

In Wasser ist der Körper fast unlöslich, sehr schwer in kaltem Eisessig, leichter in heifsem Eisessig und Äther, am leichtesten in starkem Alkohol. Die Eisessiglösung zeigt mit Millon's Reagens die charakteristische Rotfärbung der hydroxylierten oder methoxylierten Benzole. Alkalische Kupferlösung wird in der Wärme leicht reduziert, ebenso ammoniakalische Silberlösung, und ist hierin vielleicht der Grund zu suchen, weshalb Guareschi[1] die Anwesenheit eines Glykosides in der Podophyllumwurzel annahm.

Zum Zwecke der Analyse wurde der Körper bei 100° getrocknet. Krystallwasser war vorhanden. Indessen scheint das Podophylloquercetin je nach dem Lösungsmittel und der Schnelligkeit des Auskrystallisierens mit verschiedenen Mengen Krystallwasser aufzutreten, wie verschiedene in dieser Richtung gemachte Versuche gezeigt haben. Der Prozentgehalt des Krystallwassers schwankte bei den verschiedenen Bestimmungen zwischen 6,67 und 16,23 Proz. Die Analysen ergaben:

I. 0,2343 g Substanz ergaben $CO_2 = 5255$ g und $H_2O = 0{,}0771$ g.
II. 0,2718 g Substanz ergaben $CO_2 = 0{,}6086$ g und $H_2O = 0{,}0936$ g.

	I.	II.	Gefunden im Mittel:
C	61,16	61,06	61,11 Proz.
H	3,65	3,80	3,72 „
O	35,19	35,14	35,17 „

Daraus berechnet sich die Formel $C_{23}H_{16}O_{10}$. $C_{23}H_{16}O_{10}$ verlangt:

61,06 Proz. C,
3,54 „ H.

Podwyssotzki fand:

C 59,37
H 4,01

Die bis jetzt von Liebermann & Hamburger angegebene Formel für Quercetin aus Quercitrin $C_{24}H_{16}O_{11}$ verlangt:

C 59,5 Proz.
H 4,13 „

Da die von mir gefundenen Zahlen so wenig mit den von Podwyssotzki gefundenen sowohl, als auch mit den von anderen Autoren

[1] Guareschi, Acad. d. Lin. 79.

für Quercetin (aus Quercitrin) gefundenen übereinstimmen, andererseits wiederum die Eigenschaften des Podophylloquercetins fast genau den Eigenschaften des Quercetins gleichen, so war zunächst an die Möglichkeit zu denken, dafs in der Art und Weise der Darstellung oder in der Temperatur des Trocknens die Differenzen begründet sein könnten. Die Angaben von Hlasiwetz,[1] dafs das Trocknen des Quercetins bei 100° nicht genüge, fand ich gleich Herzig,[2] der schon für das Quercetin nachgewiesen, dafs ein höheres Trocknen zwecklos sei, auch beim Podophylloquercetin nicht bestätigt. Ich trocknete zunächst das Podophylloquercetin bei 100° bis zum konstanten Gewicht und steigerte dann langsam die Temperatur bis 160°, ohne auch nur die geringste weitere Abnahme konstatieren zu können. Nicht ganz unwahrscheinlich war dagegen die Annahme, dafs das häufige Behandeln mit heifsem Eisessig auf irgendeine Weise eine Abspaltung von Wasser bewirkt haben könnte. Um auch diesem Einwande zu begegnen, stellte ich mir, wie oben bereits bemerkt, ein Präparat nur mit Hilfe von verdünntem Alkohol mit Ausschlufs von Eisessig und jedem anderem Lösungsmittel dar, welche Prozedur allerdings infolge der Massen Unreinigkeiten eine sehr zeitraubende war. Ich erhielt indessen schliefslich doch auch auf diese Weise das Podophylloquercetin in reinem mikrokrystallinischem Zustande. Der Schmelzpunkt lag bei 275 bis 277°. Die Analyse des zuerst bei 100°, dann ohne jede Abnahme bei 150° getrockneten Substanz ergab:

III. Substanz 0,2742 g ergaben: $CO_2 = 0{,}6140$ g = 61,06 Proz. C. H_2O = 0,0903 g = 3,77 Proz. H.

Die Identität der Präparate beider Darstellungsmethoden war hiermit unzweifelhaft bewiesen.

Nach der Zusammenstellung von Liebermann & Hamburger[3] sind die bisher für das Quercetin aufgestellten Formeln folgende:

Rigaud $C_{24}H_{20}O_{11}$ und $C_{24}H_{18}O_{11}$,
Wurtz $C_{26}H_{20}O_{12}$,
Gerhardt $C_{26}H_{16}O_{10}$,
Hlasiwetz $C_{25}H_{16}O_{10}$ und $C_{27}H_{18}O_{12}$,
Stein $C_{20}H_{24}O_9$,
Zwenger und Dronke $C_{26}H_{20}O_{12}$,

[1] Hlasiwetz, Annalen d. Chem. und Pharm. 112 (96).
[2] Herzig, Monatsh. f. Chem. 1885 (875).
[3] Liebermann & Hamburger. Ber. 79 (1178).

Löwe $C_{15}H_{12}O_7$,
Latour und Magnier $C_{27}H_{20}O_{12}$,
Liebermann und Hamburger $C_{24}H_{16}O_{11}$.

Das Podophylloquercetin würde der von Hlasiwetz angegebenen Formel $C_{23}H_{16}O_{10}$ entsprechen. Dieser Autor hat indessen den von dieser Formel geforderten C-Gehalt nicht durch die Analyse erhalten können, sondern folgert die Formel nur aus der von ihm angenommenen Spaltungsgleichung. Er nimmt an, dafs Quercetin sehr hartnäckig Wasser zurückhalte und erst bei sehr hoher Temperatur unter teilweiser Zersetzung den letzten Rest des Wassers abgebe. Er fand in der That eine Erhöhung des C-Gehaltes mit der Steigerung der Trockentemperatur. Quercetin, bei 200° getrocknet, lieferte ihm schon 60, 33 bis 60,54 Proz. entsprechend der Formel $(C_{23}H_{16}O_{10})_2 + H_2O$. Es wäre wohl nach diesen Untersuchungen nicht ausgeschlossen, dafs in dem Podophylloquercetin das natürliche Anhydrid des Quercetins vorläge. Leider sind in der Litteratur nirgends die Schmelzpunkte des untersuchten Quercetins angegeben, die doch in diesem Falle von der gröfsten Wichtigkeit sind. Die Formel des Quercetins ist sonach auch gegenwärtig noch nicht mit voller Sicherheit festgestellt, und auch Herzig spricht in einer seiner letzten Arbeiten über Quercetin die Vermutung aus, dafs die von Liebermann und Hamburger aufgestellte Formel noch nicht die richtige sei.

Zum Vergleiche mit den bisher untersuchten Quercetinen und zur Bestimmung der im Podophylloquercetin enthaltenen Hydroxylzahl wurde von mir die Acetylverbindung dargestellt, und zwar nach der von Liebermann angegebenen Methode durch Kochen mit entwässertem essigsaurem Natron und Essigsäureanhydrid am Rückflufskühler. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen, wobei sich ölige Tropfen ausschieden, die nach einiger Zeit krystallinisch erstarrten und von der Flüssigkeit abfiltriert wurden. Die krystallinische Masse liefs sich leicht aus starkem Alkohol umkrystallisieren; auch hier machte ich wiederum die Beobachtung, dafs beim Einwirken von atmosphärischer Luft eine teilweise Zersetzung unter Farbenveränderung vor sich geht. Gieſst man nämlich die heifse alkoholische Lösung von reinem Acetylpodophylloquercetin, die fast farblos aussieht, auf ein Faltenfilter, so läuft die Flüssigkeit weingelb hindurch, es scheiden sich wieder zwar weifse Krystalle von Acetylpodophylloquercetin aus, aber die Mutterlauge bleibt gelb. Bei der Filtration im Kohlensäurestrom konnte ich diese

Gelbfärbung vermeiden. Die erhaltenen Krystalle sind farblose, lange, schlangenartig gewundene Nadeln, die unter einander verfilzt sind, so dafs man die ganze Krystallmasse aus der Krystallisierschale auf einmal herausnehmen kann. Der Schmelzpunkt des reinen Acetylproduktes lag bei 180 bis 182° (Liebermann und Hamburger 196 bis 198°, Herzig 189 bis 191°). Im übrigen verhält sich das Produkt den von Liebermann und Hamburger, sowie Herzig dargestellten Acetylprodukten ganz ähnlich. Krystallwasser ist nicht vorhanden. Die Verbrennungen wurden zum Teil im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd, zum Teil mit chromsaurem Blei im Bajonnetrohr ausgeführt, sie ergaben:

I. Substanz 0,2854 g, bei 100° konstant, ergaben $CO_2 = 0{,}6070$ g und $H_2O = 0{,}1010$ g (Kupferoxyd).
II. Substanz 0,3006 g, bei 100° konstant, ergaben $CO_2 = 0{,}6437$ g und $H_2O = 0{,}1115$ g (chromsaures Blei),
III. Substanz 0,2740 g, bei 100° konstant, ergaben $CO_2 = 0{,}5809$ g und $H_2O = 0{,}1013$ g (Kupferoxyd),
IV. Substanz 0,2450 g, bei 100° konstant, ergaben $CO_2 = 0{,}5231$ g und $H_2O = 0{,}0880$ g (chromsaures Blei),
V. Substanz 0,2342 g, bei 100° konstant, ergaben $CO_2 = 0{,}5005$ g und $H_2O = 0{,}0950$ g (chromsaures Blei).

	I.	II.	III.	IV.	V.	Gefunden im Mittel:
C	57,99	58,39	57,81	58,22	58,27	58,14 Proz.
H	3,86	4,12	4,10	3,99	4,50	4,13 „
O	38,15	37,49	38,09	37,79	37,23	37,73 „

Aus diesen Zahlen läfst sich nun mit Zugrundelegung der oben aufgestellten Podophylloquercetinformel ($C_{23}H_{16}O_{10}$) keine Formel für ein Acetylpodophylloquercetin berechnen. Fafst man aber das Podophylloquercetin als ein Anhydrid auf und nimmt man an, dafs dasselbe bei der Acetylierung und, wie später erwähnt werden wird, auch bei der Benzoylierung oder vielleicht nach dem Zusammenbringen des öligen Reaktionsproduktes mit Wasser ein Molekül Wasser aufnimmt, erhält man eine auffallend gute Übereinstimmung der Analysenwerte mit den berechneten, und zwar nicht nur für das Acetylquercetin, sondern auch für die weiter unten zu besprechende Benzoylverbindung:

$$C_{23}H_{16}O_{10} + H_2O = C_{23}H_{18}O_{11}.$$

$C_{23}H_{12}(C_2H_3O)_6O_{11} = C_{35}H_{30}O_{17}$ würde erfordern:	Im Mittel gefunden:
C 58,1	58,14
H 4,1	4,13

Da sich die Zahl der Hydroxylgruppen aus den analytischen Ergebnissen nicht ohne weiteres folgern läfst, wurde die Acetylbestimmung nach Liebermann, die sich auch hier sehr gut bewährte, vorgenommen.

1,0223 Substanz, bei 110° konstant, gaben nach dem Behandeln mit Schwefelsäure 0,6402 Quercetin, bei 110° konstant 62,62 Proz Quercetin.

Berechnet für $C_{35}H_{30}O_{17}$ = 62,6 Proz.

Demnach würde das Podophylloquercetin sechs Hydroxylgruppen enthalten. Das bei der Spaltung wieder erhaltene Podophylloquercetin wurde zur Kontrolle der Richtigkeit obiger Annahmen der Analyse unterworfen. Um jede etwa mögliche Veränderung zu vermeiden, wurde das Produkt ohne jede Umkrystallisation direkt nach dem Trocknen bei 110° zum konstanten Gewicht im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd verbrannt. Das Ergebnis der Analyse war folgendes:

Substanz: 0,2955 g ergaben CO_2 = 0,6601 g = 60,92 Proz. C und H_2O = 0,0978 g = 3,68 Proz.

$C_{23}H_{16}O_{10}$ verlangt:

C 61,06
H 3,54

Es war hiermit der Beweis geliefert, dafs das Quercetin unverändert wieder gewonnen worden war.

Behufs Gewinnung des Benzoylpodophylloquercetins wurde Podophylloquercetin in 10proz. Natronlauge gelöst und die entstandene gelbe Lösung einige Zeit mit überschüssigem Benzoylchlorid geschüttelt. Schon nach wenigen Sekunden entstand ein weifser Niederschlag, und die überstehende Lösung wurde fast farblos. Nach kurzem Stehen wurde der Niederschlag abfiltriert und wiederholt, erst mit verdünnter Natronlauge und zuletzt mit Wasser, ausgewaschen. Der Niederschlag ist in Wasser und Spiritus so gut wie unlöslich, löst sich dagegen in Benzol, Eisessig und Chloroform. Er wurde mittels eines Gemisches von 2 Teilen Chloroform und 1 Teil Alkohol ebenfalls unter Anwendung des Kohlensäurestromes umkrystallisiert. Aus der Lösung scheidet sich der Körper in kurzen, besenförmig gruppierten Nadeln von weifser Farbe ab. Sein Schmelzpunkt lag bei 239°.

Die Analyse ergab:

I. Substanz: 0,2452 g ergaben CO_2 = 0,6388 g und H_2O = 0,0855 g,
II. „ 0,2593 g „ CO_2 = 0,6786 g „ H_2O = 0,0900 g.

	I.	II.
C	71,04	71,36 Proz.
H	3,87	3,85 „
O	25,09	24,79 „

Im Mittel gefunden:	Berechnet für $C_{23}H_{12}(C_7H_5O)_6O_{11} = C_{65}H_{42}O_{17}$:
C 71,20	71,2
H 3,84	3,80
O 24,96	

Durch Erhitzen von Podophylloquercetin mit Benzoësäureanhydrid im Kölbchen auf 150°, gelang es mir noch, einen anderen Körper in geringer Menge zu erhalten, derselbe trat in weifslich gelben Krystallen auf, schien aber nach der Inkonstanz der Analyse etc. sehr wahrscheinlich ein Gemenge von verschiedenen Benzoylierungsstufen zu sein.

Der Schmelzpunkt lag bei 178°.

Herzig[1] ist es gelungen, Äthyl- und ebenso Methylgruppen in das Quercetin einzuführen und auf diese Weise ein gelbgefärbtes Methylquercetin zu erhalten, das in schönen, langen Nadeln krystallisiert und einen Schmelzpunkt 156 bis 157° hat. Er vermochte dieses Methylprodukt aufserdem noch zu acetylieren. Da ihm ferner der Nachweis gelang, dafs das Methylquercetin 6 Methylgruppen enthält, für das Acetylquercin sich aber 8 Acetylgruppen ergaben, so nimmt er an, dafs im Quercetin eine chinonähnliche Bindung existiert, die durch das Acetylieren gelöst wird. Er erklärt auf diese Weise den Übergang der gelben Farbe des Quercetins in die weifse des Acetylproduktes.

Es gelang nun zwar auch mir mit Benutzung der von Herzig angegebenen Methoden, ein in schönen gelben Nadeln krystallisierendes Methylpodophylloquercetin darzustellen, das bei 137 bis 139° schmolz, dessen Analysen aber Zahlen ergaben, die keinerlei Schlufsfolgerungen gestatteten. Es wurden gefunden:

I. Substanz 0,2118 g ergaben $CO_2 = 0{,}5082$ g und $H_2O = 0{,}1160$ g.
II. Substanz 0,3013 g ergaben $CO_2 = 0{,}7240$ g und $H_2O = 0{,}1550$ g.

I.	II.	Im Mittel gefunden:
C 65,43	65,52 Proz.	C 65,47 Proz.
H 6,08	5,71 „	H 5,89 „
O 28,49	28,77 „	O 28,64 „

Die Werte stimmen allenfalls zu der Formel $C_{23}H_{16}(CH_2)_8O_{10}$, die aber mit den für das Acetyl- resp. Benzoylprodukt aufgestellten

[1] Herzig, Monatsh. f. Chem. 1884 (83).

Ausdrücken nicht gut in Einklang zu bringen ist. Leider führte auch die Methoxylbestimmung nach Zeisel, welche ich mit dem von mir dargestellten Methylpodophylloquercetin ausführte,[1] nicht zur Aufklärung der vorliegenden Differenzen, und ich mufste auf die weitere Verfolgung der Sache verzichten, da mir das erforderliche Material nicht mehr zu Gebote stand.

Ich verkenne durchaus nicht, dafs meine Untersuchungen die definitive Aufstellung einer Formel für das Podophylloquercetin noch nicht gestatten. Die Frage, ob dasselbe mit dem Quercetin aus Quercitrin identisch ist oder nicht, kann ich gleichfalls nicht mit Sicherheit entscheiden, da ja, wie schon oben bemerkt, auch die Untersuchungen über das Quercetin noch nicht abgeschlossen sind. Die bei 5 untereinander vortrefflich übereinstimmenden Analysen von mir gefundenen Kohlenstoffzahlen (Durchschnitt 61,03 Proz.) sind erheblich höher als die von Herzig angenommenen (59,5 Proz.), und ich darf es daher vorläufig wenigstens als sehr wahrscheinlich bezeichnen, dafs Podophylloquercetin und Quercetin nicht identisch sind.

Zum Schlufs sei noch eine Beobachtung über das Verhalten des Podophylloquercetins beim Erhitzen mit konzentriertem HCl im zugeschmolzenen Rohre auf 150° C. mitgeteilt. Dabei tritt Rotbraunfärbung ein, und nach dem Erkalten scheiden sich aus der Flüssigkeit schön ausgebildete, dunkelrote Nadeln ab, die man leicht durch Filtration von der Flüssigkeit trennen kann. Sie sind unlöslich in Wasser, verwandeln sich aber beim mehrmaligen Umkrystallisieren aus Spiritus oder Eisessig rasch wieder in gewöhnliches, hellgelbes Podophylloquercetin.

---

[1] Es wurde vorher durch einen Versuch festgestellt, dafs das Podophylloquercetin selbst keine Methoxylgruppe enthält.

Vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. med. R. BOEHM, Direktor des Pharmakologischen Instituts zu Leipzig, im Laboratorium genannten Instituts ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. BOEHM für die mir bei meinen Untersuchungen in überaus liebenswürdiger Weise zu teil gewordene Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.